

別記様式第 6 号（第 16 条第 3 項，第 25 条第 3 項関係）

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	児玉 健一郎
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
<p>論文題目</p> <p>Comparison of Outcome of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy and Sorafenib for Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma （切除不能進行肝細胞癌に対する肝動注療法とソラフェニブの治療成績の比較）</p> <p>1) Comparison of clinical outcome of hepatic arterial infusion chemotherapy and sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma according to macrovascular invasion and transcatheter arterial chemoembolization refractory status （脈管侵襲と TACE 不応の観点から、進行肝細胞癌に対する肝動注療法とソラフェニブの治療成績を比較する）</p> <p>2) Comparison of Outcome of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy Combined with Radiotherapy and Sorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients with Major Portal Vein Tumor Thrombosis （門脈腫瘍栓を伴う進行肝細胞癌に対する、放射線療法併用肝動注療法とソラフェニブの治療成績を比較する）</p>			
論文審査担当者			
主査教授	杉山 一彦	印	
審査委員 教授	大段 秀樹		
審査委員 講師	村上 祐司		
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>脈管侵襲陽性肝外転移合併、経動脈的化学塞栓術（TACE）不応を含む進行肝細胞癌（肝癌）の予後は未だ不良である。肝細胞癌に対する全身化学療法薬として分子標的薬であるソラフェニブが 2009 年に承認され、2018 年にはレンバチニブが登場した。ソラフェニブは進行肝癌の治療の第一選択薬の一つであるが、一方で肝外転移非合併例では肝動注療法（HAIC）の奏効例では良好な予後が期待される。2017 年版肝細胞癌診療ガイドラインの治療アルゴリズムでは、脈管侵襲陽性例や TACE 不応例では推奨治療として分子標的薬とともに HAIC が併記されており、両者の比較や位置付けについては未だ不明な点も多い。これまでの報告でソラフェニブでは TACE 不応が、HAIC では脈管侵襲陽性例が、それぞれ予後不良因子として報告されている。著者は、本論文において両治療群全体を TACE 不応と脈管浸潤陽性例の有無別でサブグループ解析を行った。また、門脈腫瘍浸潤は門脈血流の低下や門脈圧亢進症などを合併し、静脈瘤破裂など oncologic emergency の状態であり、さらなる治療が必要である。近年の Radiation therapy (RT) の進歩から HAIC と腫瘍栓に対する RT の併用療法の有用性を後方視的に検討した。</p> <p>Study1 として、切除不能進行肝細胞癌に対する肝動注療法とソラフェニブの治療成績を脈管侵襲の有無と TACE 不応の有無別に腫瘍因子に基づき、治療法を選択することが可能かどうか注目し比較検討を行った。Study2 として、予後不良である門脈腫瘍栓を伴った進行肝細胞癌の治療法につい</p>			

て、門脈腫瘍栓に対する放射線療法を併用した肝動注療法(HAIC combined with RT)の治療成績とソラフェニブの治療成績を比較検討した。

Study1: 広島大学病院および関連施設で施行された HAIC 391 例、ソラフェニブ 431 例を対象として検討を行った。今回、腫瘍側因子、肝予備能因子、治療側因子として 1) 肝外転移なし、2) Child-Pugh A、3) 経過中に HAIC とソラフェニブの両方の治療を受けていない、という 3 つの条件をすべて満たす症例を対象とした。その結果、HAIC 150 例、ソラフェニブ 134 例が今回の解析対象となった。

全症例の奏効率は HAIC 群 32%、ソラフェニブ群 4%であり、HAIC の奏効率は有意に良好であった ($p=0.001$)。全生存率は、HAIC 群の生存期間中央値 (MST) 10 ヶ月、ソラフェニブ群 19 ヶ月であり、ソラフェニブは HAIC に比べ有意に予後の延長を認めた ($P=0.007$)。

次に、脈管侵襲および TACE 不応の有無別にサブグループに分け、奏効率、全生存率について HAIC とソラフェニブを比較した。脈管侵襲陽性かつ非 TACE 不応例では、奏効率は HAIC 群 40%、ソラフェニブ群 0%であり、HAIC の奏効率が有意に良好であった ($p=0.001$)。全生存率は、HAIC 群 MST 13 ヶ月、ソラフェニブ群 6 ヶ月であり、HAIC の予後は有意に良好であった ($p=0.03$)。脈管侵襲陰性かつ TACE 不応例では、奏効率は HAIC 群 26%、ソラフェニブ群 4%であり、HAIC の奏効率が有意に良好であった ($p=0.01$)。一方、全生存率は HAIC 群 MST8 ヶ月、ソラフェニブ群 MST19 ヶ月であり、ソラフェニブの予後が有意に良好であった ($p=0.001$)。

Study2: 門脈腫瘍栓を伴う進行肝細胞癌に対し、広島大学病院および関連施設で施行された HAIC combined with RT 68 例、ソラフェニブ 40 例とした。今回 Child-Pugh A を対象とし、case control study により HAIC 36 例、ソラフェニブ 36 例を抽出し、今回の解析対象とした。いずれの Study においても、HAIC のレジメンは CDDP/5FU または IFN/5FU を使用した。

全生存率、無増悪生存期間、増悪後の生存期間のいずれにおいても、HAIC combined with RT 群 (9.9, 3.9, 3.7 months) がソラフェニブ群 (5.3, 2.1, 1.9 months) よりも有意に良好であった ($p=0.002$, $p=0.048$, $p=0.02$)。多変量解析では、HAIC combined with RT が全生存期間に寄与する因子として抽出された (HR2.02, 95%CI 1.14-3.57, $p=0.01$)。

以上の解析から、脈管侵襲症例では HAIC の有用性が、TACE 不応症例ではソラフェニブの有用性が示唆された。門脈腫瘍栓は門脈血流の低下や門脈圧亢進を合併し、予後不良の原因となることが明らかになった。ソラフェニブは病勢維持を目的としており、腫瘍栓の縮小率は乏しく、また求肝性血流の減少も報告されており、肝予備能の悪化から予後の改善が乏しいが HAIC は腫瘍栓縮小が期待でき、求肝性血流の改善から予後改善に寄与したと考えられた。ただし、TACE 不応の症例では肝動脈の狭小化による drug delivery の悪化、化学療法耐性による薬剤感受性の低下から、HAIC の効果減弱が生じたことが奏効率低下の一因になり得る可能性が考えられた。さらに oncologic emergency である門脈腫瘍栓に対して、放射線併用療法は高い奏効率が確認でき、post progression survival の延長にも寄与しており、後治療の観点からも有用であると考えられた。

以上の結果から、本論文は HAIC では TACE 不応が、ソラフェニブでは脈管侵襲陽性が予後不良因子であり、特に HAIC は、脈管侵襲陽性かつ非 TACE 不応例において 1 次治療としてソラフェニブより有意に予後を改善することを明らかにした。門脈腫瘍栓を伴う進行肝細胞癌に対しては、腫瘍栓に対する放射線療法併用肝動注療法の有用性を示した点でも高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。